

申請日期	86.07.10.
案 號	86109753
類 別	C07K 1/04 A1K 3/02

Int. Cl⁶

A4
公 告 本

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 505654 ~~發新~~ ~~型~~		
一、發明 名稱	中 文	合成甲狀旁腺激素及甲狀旁腺激素相關胜肽的類似物之方法
	英 文	SYNTHESIS OF ANALOGS OF PTH AND PTHRP
二、發明人 創作	姓 名	胡伯托 巴托洛米 亞茲諾
	國 籍	阿根廷
三、申請人	住、居所	美國加州庫波提諾市諾曼蒂路7665號
	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代 表 人 姓 名	菲杜林. 克勞士納 羅蘭. 包爾

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

承辦人代碼：	
大類：	
I P C分類：	

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利, 申請日期 1996.7.30 案號 60/023,322, ☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明係關於一種在治療骨質疏鬆症上有用的甲狀旁腺激素及甲狀旁腺激素相關胜肽之某些新穎類似物之合成方法。

骨質疏鬆症為代謝性骨疾病之最常見形式，且被認為是骨質減失(骨質減少症)之有症狀骨折階段。雖然骨質疏鬆症可能繼發於許多原發疾病，但所有病例中之90%為自發性。停經後婦女特別有自發性骨質疏鬆症(停經後或類型I骨質疏鬆症)之危險。另一自發性骨質疏鬆症之高危險群為任一性別之老年人(老年性或類型II骨質疏鬆症)。骨質疏鬆症亦與類腎上腺皮質固醇之使用、無法行動或長期臥床休息、酒精中毒、糖尿病、對性腺產生毒性之化學治療法、高泌乳激素血症、神經性壓食症、原發性及繼發性無經症及卵巢切除手術有關。

在各種形式之骨質疏鬆症中，經常發生骨折，其為骨質減失到達機械力衰竭點之結果。停經後之骨質疏鬆症以腰部及脊椎骨折為特徵，而大腿骨頸部骨折似乎為老年性骨質疏鬆症之主要特徵。

咸信骨質疏鬆症患者骨質減失之機制涉及骨骼本身換新過程之不平衡。該過程被稱為骨再塑造。其發生於一系列分開之活性骨袋中。這些袋天然存在於骨表面之骨基質中，以做為骨吸收部位。破骨細胞(骨溶解或再吸收細胞)負責一部份通常具恆定尺寸之骨之再吸收。該再吸收過程之後為出現成骨細胞(骨生成細胞)，其將新骨質再填入破骨細胞所留下的空腔。

五、發明說明 (2)

在健康成人體內，成骨細胞與破骨細胞之生成速率為能使骨生成與骨再吸收達到平衡者。不過，在骨質疏鬆症患者體內，發生骨再塑造過程不平衡，而導致骨質減失速率快於其生成速率。雖然大多數人年老時會出現某種程度之此種不平衡，但在停經後骨質疏鬆症患者或卵巢切除之後該不平衡將嚴重得多且發生在較年輕的年紀。

Adachi 等人在關節炎與風濕症研討會，22:6，375-84(1993年6月)中報告雖然關於類腎上腺皮質固醇引起之骨質疏鬆症之病理學有許多衝突之數據，但一般同意此等病人骨質生成相對減少而骨質再吸收相對增加。骨質減失而造成骨折及骨壞死為類腎上腺皮質固醇治療之最常見結果。証據顯示骨質減失於類腎上腺皮質固醇治療之最初6至12個月內迅速發生；骨質減失速率與類腎上腺皮質固醇劑量之間似乎存在密切關係。男人對於類腎上腺皮質固醇之作用具有同等感受性。骨折及骨壞死之估計發生率為30-50%。

曾有許多人嘗試治療骨質疏鬆症而以減緩骨質進一步減失，或更佳促進骨質淨重增加為目標。某些藥劑，諸如動情素及二膦酸鹽，似乎能減緩骨質疏鬆症患者之骨質進一步減失。減緩骨質減失之藥劑，由於骨質再吸收及生成之期間不同，所以能增加骨質(3-7%之程度)。不過，該擬似增加在時間上有限，非持續進行，以及係由於「再塑造空間」減少。此外，由於再吸收與生成間之密切偶合，能阻礙骨質再吸收之治療最終也會阻礙骨質之生成。

五、發明說明 (3)

曾有人暗示用甲狀旁腺激素(PTH)治療將同時導致骨轉換增加及正性鈣平衡。不過，人類臨床試驗顯示小梁骨之任何增加將以骨皮質減少為代價，以致骨質總淨重沒有增加。

Hefti等人在 *Clinical Science* 62, 389-396 (1982) 中曾報告在正常及患有骨質疏鬆症之成年雌鼠中，每日給予皮下劑量之 bPTH (1-84) 或 hPTH(1-34) 會增加體內總鈣量及骨骼灰重。

Liu等人在 *J. Bone Miner. Res.* 6, 10, 1071-1080 中提到成年雌鼠切除卵巢後會使得近端脛骨骨骺中之小梁骨減失47%，同時伴隨成骨細胞及脛骨破骨細胞明顯的增加。每日皮下注射 hPTH (1-34) 能完全逆轉脛骨骨質之減失及造成脛骨骨質之量超過對照組者。此外，成骨細胞之數目增加及破骨細胞之數目減少。

Hock等人在 *J. Bone Min. Res.* 7, 1, 65-71 (1992) 中曾報告每日皮下注射 hPTH(1-34) 至健康成年雄鼠體內歷12日會增加脛骨及骨皮質鈣及乾重。全部骨質，脛骨體積，脛骨厚度及成骨表面皆增加。

哺乳動物之甲狀旁腺激素，例如人類(hPTH)、牛(bPTH)及豬(pPTH)之甲狀旁腺激素，為具有84個胺基酸殘基之多肽單鏈，其分子量約為9500。生物活性與N-端部份有關，最少需要殘基(1-34)。

人類PTH之N-端片段與牛及豬激素之N-端片段不同之處分別僅在於3個及2個胺基酸殘基：

五、發明說明 (4)

hPTH(1-34) :

Ser	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu
1				5					10					15
Asn	Ser	Met	Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp
				20					25					30

Val His Asn Phe (序列鑑別編號:1);

bPTH(1-34) :

Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Phe	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu
1				5					10					15
Ser	Ser	Met	Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp
				20					25					30

Val His Asn Phe (序列鑑別編號:2);

pPTH(1-34) :

Ser	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu
1				5					10					15
Ser	Ser	Leu	Glu	Arg	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp
				20					25					30

Val His Asn Phe (序列鑑別編號:3) .

PTH之主要功能為引起適應性改變，以在細胞外液中維持恆定的鈣離子濃度。PTH作用於腎臟，以使腎小管對尿液中Ca⁺²之再吸收增加，以及刺激鈣二醇(calcifediol)轉換為鈣三醇(calcitriol)，鈣三醇負責自腸中吸收Ca⁺²。其主要作用為促進Ca⁺²自骨中移出。PTH作用於骨骼上，以增加Ca⁺²及磷酸鹽之再吸收速率。PTH刺激破骨細胞再吸收骨質，增加間葉細胞分化成破骨細胞之速率以及延長破骨細胞之半生期。在PTH長期作用下，生成骨質之成骨細胞之數目亦增加；因此骨轉換及再塑造之速率增加。不過，個別成骨細胞之活性比正常者低。

Rosenblatt等人在美國專利第4,423,037，4,968,669及5,001,223中曾揭示藉N-端(1-6)胺基酸之殘基及Phe⁷，Met^{8,18}及Gly¹²之選擇性取代而得到PTH拮抗劑。據報告Tyr³⁴-NH₂能增加此等化合物之活性及安定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (5)

與甲狀旁腺激素-相關的胜肽(PTHrp)，140+胺基酸殘基及其片段能產生PTH之主要生物作用。PTHrp藉著許多人類及動物腫瘤以及組織而被製造且其在惡性腫瘤之高鈣血症上占有一席之地。hPTHrp(1-34)之序列如下：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile
1.				5					10					15
Gln	Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe	Phe	Leu	His	His	Leu	Ile	Ala	Glu
			20						25					30
Ile	His	Thr	Ala	(序列鑑別編號：4)。										

hPTH與hPTHrp間之序列同等性大部份限於13個N-端殘基，其中8個完全相同；而在hPTH之(25-34)受器結合區中只有1-10個胺基酸被保留在hPTHrp中。組態之相似性造成共通的活性。Cohen等人在J. Biol. Chem. 266, 3, 1997-2004 (1991)中曾提議PTH(1-34)及PTHrp(1-34)之大部份序列，尤其在區域(5-18)及(21-34)為一 α -螺旋構形，同時注意到在生理條件下對羧基終端而言該構形是否占優勢有一些疑問。該二次結構對脂質交互作用，受器交互作用及/或結構之安定性相當重要。

在恢復哺乳動物(包括患有骨質疏鬆症者)之骨質上具有改良治療性質之PTH及PTHrp類似物已被揭示於國際專利申請案第WO 94/01460號中。

本發明之一目的為提供一種甲狀旁腺激素(PTH)或甲狀旁腺激素相關胜肽(PTHrp)或其鹽之合成多胜肽類似物之改良合成法，在該合成多胜肽類似物中，胺基酸殘基(22-31)構成兩性 α -螺旋，該等殘基(22-31)選自序列鑑別編號

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(6)

:85, 86, 26, 27, 28, 29及30, 該方法包含a)藉溶液或固相技術分別合成多胜肽之先質胜肽片段, b)將該等片段彼此縮合, 以形成所期望的多胜肽產物, 以及c)移除胺基酸保護基。

在一具體例中, 本發明提供一種改良方法, 其包含a)分別在樹脂支持物上合成多胜肽之先質胜肽片段, b)將多胜肽片段自個別樹脂支持物上打斷, c)繼而將該片段縮合, 以形成期望的多胜肽產物, 以及d)移除胺基酸保護基。

在一較佳具體例中, 除了多胜肽之C-端片段以外, 所有片段皆自個別樹脂支持物打斷, c)該等片段與結合有C-端片段之樹脂接續縮合, 以形成所期望的多胜肽產物, d)胺基酸保護基被移除及多胜肽產物自樹脂支持物打斷。

在一較佳具體例中, 該法用三個先質胜肽片段實施:N-端片段, 中間片段及C-端片段。在一更佳具體例中, 當片段與所期望之最終多胜肽之序列一致時, 在其C-端具有麩胺酸、甘胺酸和白胺酸殘基。在最佳具體例中, 多胜肽產物自三個先質肽片段-即N-端、中間及C-端片段製備, 其中N-端片段以Gly為C-端, 中間胜肽片段以Leu為C-端, 以及C-端片段以Leu為N-端。在另一具體例中, 中間胜肽片段具有C-端Glu以及C-端片段具有N-端Leu。

再者, 本發明之一目的為提供一種醫藥組合物之製法, 其特徵為用上述方法製備PTH或PTHrp類似物, 然後將得到的PTH或PTHrp類似物與一種或以上醫藥可接受之添加劑混合, 更特定而言, 本發明提供一種治療骨質疏鬆症,

五、發明說明 (7)

尤其是促進骨折癒合之醫藥組合物之製法。

各種常見核苷酸鹼基及胺基酸之一字及三字縮寫依照 Pure Appl. Chem. 31, 639-645 (1972) 及 40, 277-290 (1974) 及 IUPAC-IUB 生化命名委員會之建議且符合 37 CFR §1.822 (55 FR 18245, 5月1日, 1990年) 之規定。一字及三字縮寫如下：

胺基酸	三字代號	一字代號
丙胺酸	Ala	A
精胺酸	Arg	R
天冬胺鹽胺	Asn	N
天冬胺酸	Asp	D
Asn+Asp	Asx	B
半胱胺酸	Cys	C
麩胺鹽胺	Gln	Q
麩胺酸	Glu	E
Gln+Glu	Glx	Z
甘胺酸	Gly	G
組胺酸	His	H
異白胺酸	Ile	I
白胺酸	Leu	L
離胺酸	Lys	K
甲硫胺酸	Met	M
苯丙胺酸	Phe	F
脯胺酸	Pro	P

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

絲胺酸	Ser	S
羥丁胺酸	Thr	T
色胺酸	Trp	W
酪胺酸	Tyr	Y
纈胺酸	Val	V
其他胺基酸	Xaa	X

除非另外指定為D-或D,L-，縮寫代表L-胺基酸。某些胺基酸，包括天然與非天然者，不具不對稱C，例如甘胺酸。所有胜肽序列皆是以N-端胺基酸在左及C-端胺基酸在右表示。

本文所用之其他胺基酸及化合物之縮寫如下：

hSer	高碳絲胺酸
hSerlac	高碳絲胺酸內酯
Nle	去甲白胺酸

「PTH或PTHrp之具生理活性之截短類似物」係指一多胜肽，其序列所包含之胺基酸少於在PTH或PTHrp中所發現之全長胺基酸，不過其引發相似之生理反應。要引發相似之生理反應，截短之PTH或PTHrp不需要與PTH或PTHrp完全同等。PTH(1-34)及PTHrp(1-34)為該群之較佳代表，但非限於此。

「兩性 α -螺旋」係指某些多胜肽所顯示之二次結構，其中胺基酸構成 α -螺旋構形，其沿著螺旋之長軸方向具有相對的極性面及非極性面。該多肽中 α -螺旋結構之可能性藉具有適當間距之「史契夫-艾德蒙森輪」之結構[M.

五、發明說明 (9)

Schiffer及A. B. Edmundson, Biophys. J. 7, 121 (1967)]作了某種程度之探討，且注意到在環繞螺旋之圓柱體之相對面，親水性殘基及親脂性殘基被隔離。另外，實驗證據諸如環形分光特性或X-光繞射數據顯示在特定的多胜肽中存在 α -螺旋區。理想的 α -螺旋每轉具有3.6個胺基酸殘基，且與相鄰的支鏈隔開 100° 弧。Eisenberg等人在Nature 299, 371-374 (1982)及Proc. Nat. Acad. Sci. USA 81, 140-144 (1984)中將疏水性測定標度與螺旋輪結合在一起，以將兩性螺旋之概念予以定量。平均疏水力矩被界定為構成螺旋之胺基酸成分之疏水性之向量和。胺基酸之下列疏水性係由Eisenberg (1984)報告且現為「公認」的標度：

Ile 0.73; Phe 0.61; Val 0.54; Leu 0.53; Trp 0.37;
Met 0.26 Ala 0.25; Gly 0.16; Cys 0.04; Tyr 0.02;
Pro -0.07; Thr -0.18; Ser -0.26; His -0.40; Glu -0.62;
Asn -0.64; Gln -0.69; Asp -0.72; Lys -1.10; Arg -1.76.

每轉具有3.6個殘基(或支鏈間具 100° 弧($=360^\circ/3.6$))之理想 α -螺旋之疏水性力矩 μ_H 可自下式計算：

$$\mu_H = [(\sum H_N \sin \theta(N-1))^2 + (\sum H_N \cos \theta(N-1))^2]^{1/2}$$

式中 H_N 為第N個胺基酸之疏水性值且總和得自週期性 $\theta=100^\circ$ 之序列中之N個胺基酸。疏水性力矩可以每殘基之平均疏水力矩表示，即 μ_H 除以N，以得到 $\langle \mu_H \rangle$ 。在 $100^\circ \pm 20^\circ$ 之 $\langle \mu_H \rangle$ 值為約0.20或以上暗示兩性螺旋生成。hPTHrp(22-31)及hPTH(22-31)於 100° 之 $\langle \mu_H \rangle$ 值分別

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

為0.19及0.37。

Cornett等人在J. Mol. Biol., 195, 659-685 (1987)中藉著引進「兩性指數」做為兩性性質之預測指標而進一步擴大對兩性 α -螺旋之研究。他們之結論為所有已知之 α -螺旋中約有半數為兩性，其主要的頻率為 97.5° 而非 100° ，以及每轉之殘基數目接近3.7，而非3.6。雖然此等精密研究在科學上令人感到興趣，但Eisenberg等人之基本方法已足以將一存在之序列歸類為兩性，尤其是當刻意設計一序列，以形成兩性 α -螺旋時。

替代之兩性 α -螺旋胺基酸序列可能與天然多胜肽之特定片段之序列缺乏同等性，但在生理環境中能產生相似之二次結構，亦即具有相對極性面與非極性面之 α -螺旋。用另外的序列取代天然胺基酸序列，對於被改變之母多胜肽之生理活性、安定性或其他性質可能具有利之影響。關於此等序列之設計及選擇之指南可參考J. L. Krstenansky, et al., FEBS Letters 242, 2, 409-413 (1989), 及J. P. Segrest, et al. Proteins: Structure, Function, and Genetics 8, 103-117 (1990)等。

決定一序列是否具有充分的兩性性質而為本發明序列之方便方法為計算如上文界定之平均疏水力矩。若於 $100^\circ \pm 20^\circ$ 之每殘基尖峰平均力矩超過約0.20，則該序列將形成兩性螺旋且為本發明之序列。

舉例言之，序列鑑別編號:26 (Xaa=Glu)於 100° 之每殘基平均疏水力矩被如下計算：

五、發明說明 (11)

A.A.	H_N	$\vartheta (N-1)$	$H \sin \vartheta(N-1)$	$H \cos \vartheta(N-1)$
E	-.62	0	0	-.62
L	.53	100	.52	-.17
L	.53	200	-.18	-.50
E	-.62	300	.34	-.31
K	-1.1	400	-.70	-.85
L	.53	500	.34	-.41
L	.53	600	-.46	-.27
E	-.62	700	.21	-.58
K	-1.1	800	-1.08	-.19
L	.53	900	0	-.53
			$\Sigma=0.81$	$\Sigma=-4.43$

$$\mu_H = [(0.81)^2 + (-4.43)^2]^{1/2} = 4.50$$
$$< \mu_H > = 4.50/10 = 0.45$$

就該序列而言，平均尖峰疏水力矩於92°出現且其值為0.48。

另一方面，本發明提供PTH, PTHrp，以及PTH及PTHrp之具生理活性之類似物，或其鹽之合成方法，其中胺基酸殘基(22-31)構成兩性α-螺旋，該殘基(22-31)之序列選自下

- a) Xaa¹ Xaa² Leu Xaa⁴ Xaa⁵ Leu Xaa⁷ Xaa⁸ Xaa⁹ Xaa¹⁰，其中
- Xaa¹及Xaa⁴各獨立為Glu, Glu(OCH₃), His, 或Phe;
 - Xaa²為Leu或Phe;
 - Xaa⁵為Lys或His;
 - Xaa⁷及Xaa¹⁰各獨立為Leu或Ile;
 - Xaa⁸為Ala, Arg或Glu；以及
 - Xaa⁹為Lys或Glu(序列鑑別編號:85)
- 較佳為Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Xaa Lys Leu, 其中Xaa為Glu或Arg(序列鑑別編號:26)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (12)

- b) Xaa¹ Xaa² Leu Xaa⁴ Arg Leu Leu Xaa⁸ Arg Leu, 其中
Xaa¹及Xaa⁴各獨立為Glu, Glu(OCH₃), His, 或Phe;
Xaa²為Leu或Phe;
Xaa⁸為Glu或Lys(序列鑑別編號:86);
較佳為Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Xaa Arg Leu, 其中
Xaa為Glu或Lys(序列鑑別編號:27);
- c)Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu(序列鑑別編號
:28);
- d)Ser Leu Leu Ser Ser Leu Leu Ser Ser Leu(序列鑑別編號
:29);
- e)Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu(序列鑑別編號
:30)。

另一方面，本發明提供一種具下式之PTH，PTHrp，以及PTH及PTHrp之具生理活性之類似物或其鹽之製法：

Xaa¹ Xaa² Xaa³ Xaa⁴ Xaa⁵ Xaa⁶ Xaa⁷ Leu His Asp Xaa¹¹
Gly Xaa¹³ Ser Ile Gln Asp Leu Xaa¹⁹ Xaa²⁰ Xaa²¹ Xaa²²⁻³¹
Xaa³² Xaa³³ Xaa³⁴ Xaa³⁵ Xaa³⁶ Xaa³⁷ Xaa³⁸ Term，其中

Xaa¹不存在或為Ala；
Xaa²不存在或為Val；
Xaa³不存在或為Ser；
Xaa⁴不存在或為Glu或Glu(OCH₃)；
Xaa⁵不存在或為His或Ala；
Xaa⁶不存在或為Gln；
Xaa⁷不存在或為Leu；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

Xaa¹¹ 為 Lys, Arg, 或 Leu;

Xaa¹³ 為 Lys, Arg, Tyr, Cys, Leu, Cys(CH₂CONH(CH₂)₂NH(生物素基)), Lys(7-二甲胺基-2-氧基-2H-1-苯并咪喃-4-乙醯基), 或 Lys(二氫桂皮醯基);

Xaa²⁰ 為 Arg 或 Leu;

Xaa¹⁹ 及 Xaa²¹ 各獨立為 Lys, Ala 或 Arg;

Xaa²²⁻³¹ 選自(序列鑑別編號:26, 27, 28, 29或30);

Xaa³² 為 His, Pro 或 Lys;

Xaa³³ 不存在, 或者為 Pro, Thr, Glu 或 Ala;

Xaa³⁴ 不存在, 或者為 Pro, Arg, Met, Ala, hSer, hSer 內酯,

Tyr 或 Leu;

Xaa³⁵ 不存在或者為 Pro, Glu, Ser, Ala 或 Gly;

Xaa³⁶ 不存在或者為 Ala, Arg 或 Ile;

Xaa³⁷ 不存在或者為 Arg, Trp, 或 3-(2-萘基)-L-丙胺酸;

Xaa³⁸ 不存在或為 Ala 或 hSer, 或者 Xaa³⁸⁻⁴² 為 Thr Arg Ser Ala Trp;

以及 Term 為 OR 或 NR₂, 其中各 R 獨立為 H, (C₁-C₄) 烷基或苯基 (C₁-C₄) 烷基; 以及其醫藥上可接受之鹽。

本發明之再一方面包括式(I)所示之具生理活性之截短同等物 hPTHrp(1-34) 之多胜肽類似物之合成法:

Ala Val Ser Glu Xaa⁵ Gln Leu Leu His Asp Xaa¹¹ Gly Xaa¹³
Ser Ile Gln Asp Leu Xaa¹⁹ Arg Xaa²¹ Xaa²²⁻³¹ Xaa³² Xaa³³
Xaa³⁴ Term, 其中:

五、發明說明 (14)

Xaa⁵ 為His或Ala;
Xaa¹¹及Xaa¹³各獨立為Lys, Arg, 或Leu;
Xaa¹⁹及Xaa²¹各獨立為Ala或Arg;
Xaa²²⁻³¹選自
a) Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Xaa Lys Leu
Xaa為Glu或Arg(序列鑑別編號:26);
b) Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Xaa Arg Leu其中
Xaa為Glu或Lys(序列鑑別編號:27);
c) Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu (序列鑑別編號
:28);
d) Ser Leu Leu Ser Ser Leu Leu Ser Ser Leu (序列鑑別編號
:29);
e) Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu (序列鑑別編號
:30);
Xaa³²為His或Lys;
Xaa³³為Thr, Glu, 或Ala;
Xaa³⁴為Ala, hSer, Tyr, 或Leu;
以及Term為Gly Arg Arg, 內酯, OH或NR₂, 其中R為H或(C₁-
C₄)烷基; 以及其醫藥上可接受之鹽(式I)。

本發明之較特殊方面包括此等式(I)中Xaa²²⁻³¹為序列鑑別
編號:26之多胜肽(於100°之<μ_H>超過0.45)之合成。本發明再一
特殊方面包括式(I)中Xaa²²⁻³¹為序列鑑別編號:26, Xaa¹¹及
Xaa¹³皆為Lys, Xaa¹⁹及Xaa²¹皆為Arg之多胜肽。可藉本文所
述方法製備之代表性多胜肽非限定性地包括:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Arg Lys
Leu His Thr Ala OH (序列鑑別編號:5)

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Thr Ala OH (序列鑑別編號:6) ;

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Thr Ala NH₂ (序列鑑別編號:7) ;

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Thr hSer NH₂ (序列鑑別編號:8) ;

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Thr hSerlac (序列鑑別編號:9)

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Thr Ala Gly Arg Arg OH (序列鑑別編號:10) ; ; 及

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu Lys Glu Leu NH₂ (序列鑑別編號:11)

本發明之另一方面包括式(I)中Xaa²²⁻³¹為序列鑑別編號
:26, Xaa¹¹及Xaa¹³二者均為Lys, 以及Xaa¹⁹及Xaa²¹之
一為Arg而另一為Ala之多胜肽之合成。可藉本文所述之方
法製備之該亞屬之代表性多胜肽非限定性地包括:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Ala Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Thr Ala NH₂ (序列鑑別編號:12) 及

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (16)

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Ala Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Thr Ala NH₂ (序列鑑別編號:13)

本發明之再一方面包括式(I)中 Xaa²²⁻³¹ 為序列鑑別編號:26, Xaa¹¹ 與 Xaa¹³ 之一為 Leu 而另一為 Lys, 以及 Xaa¹⁹ 及 Xaa²¹ 皆為 Arg 之多胜肽之合成。可藉本文所述方法製備之該亞屬之代表性多胜肽非限定性地包括:

Ala Val Ser Glu Ala Gln Leu Leu His Asp Leu Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Ala Leu OH (序列鑑別編號:14)

本發明之另一方面包括式(I)中 Xaa²²⁻³¹ 為序列鑑別編號:27之多胜肽(於100°之 $\langle \mu_H \rangle$ 超過0.50)之合成。本發明之再一方面包括式(I)中 Xaa²²⁻³¹ 為序列鑑別編號:27, Xaa¹¹ 與 Xaa¹³ 二者皆為 Lys 或二者皆為 Arg, 以及 Xaa¹⁹ 與 Xaa²¹ 二者皆為 Arg 之多胜肽之合成。可藉本發明方法製備之該亞屬之代表性多胜肽非限定性地包括:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg
Leu His Thr Ala OH (序列鑑別編號:15) ;

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Arg Gly Arg Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg
Leu His Thr Ala OH (序列鑑別編號:16) ;

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Arg Gly Arg Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Lys Arg
Leu His Thr Ala OH (序列鑑別編號:17) ;

五、發明說明 (17)

本發明之另一方面包括式(I)中Xaa²²⁻³¹為序列鑑別編號:28之多胜肽(於100°之<μ_H>為約0.25)之合成。可藉本發明方法製備之該亞屬之代表性多胜肽非限定性地包括:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala
Leu His Thr Ala NH₂ (序列鑑別編號:20)

本發明之再一方面包括式(I)中Xaa²²⁻³¹為序列鑑別編號:29之多胜肽(於100°之<μ_H>為約0.28)之合成。可藉本發明方法製備之該亞屬之代表性多胜肽非限定性地包括:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Ser Leu Leu Ser Ser Leu Leu Ser Ser
Leu His Thr Ala NH₂ (序列鑑別編號:21)

本發明之再一方面包括式(I)中Xaa²²⁻³¹為序列鑑別編號:30之多胜肽(於100°之<μ_H>為約0.29)之合成。可藉本發明方法製備之該亞屬之代表性多胜肽非限定性地包括:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys
Leu His Thr Ala NH₂ (序列鑑別編號:22)

本發明之又再一方面包括如式(II)所示之bPTH(1-34)之生理活性同等物之多胜肽類似物之合成:

Xaa¹ Val Ser Glu Ile Gln Xaa⁷ Xaa⁸ His Asn Leu Gly
Lys His Leu Xaa¹⁶ Ser Xaa¹⁸ Xaa¹⁹ Arg Xaa²¹ Xaa²²⁻³¹

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (18)

His Asn Xaa³⁴ Term, 其中:

Xaa¹ 為 Ser 或 Ala;

Xaa⁷ 為 Leu 或 Phe;

Xaa⁸ 為 Met 或 Nle;

Xaa¹⁶ 為 Asn 或 Ser;

Xaa¹⁸ 為 Leu, Met, 或 Nle;

Xaa¹⁹ 為 Glu 或 Arg;

Xaa²¹ 為 Val 或 Arg;

Xaa²²⁻³¹ 係選自 (序列鑑別編號:26, 27, 28, 29及30);

Xaa³⁴ 為 Phe 或 Tyr;

Term 為 OH 或 NR₂, 其中各 R 為 H 或 (C₁-C₄) 烷基;

以及其醫藥上可接受之鹽。

可藉本發明方法合成之代表性多胜肽非限定性地包括:

Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Nle His Asn Leu Gly Lys His Leu
Ser Ser Nle Glu Arg Val Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Asn Tyr NH₂ (序列鑑別編號:23)

Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Nle His Asn Leu Gly Lys His Leu
Ser Ser Nle Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
Leu His Asn Tyr NH₂ (序列鑑別編號:24)

本發明之又再一方面係提供一種具有少於34個胺基酸之
PTH及PTHrp之類似物之合成方法。此等化合物具有下列
通式:

五、發明說明 (19)

Ala Val Ser Glu Xaa⁵ Gln Leu Leu His Asp Xaa¹¹ Gly Xaa¹³ Ser
Ile Gln Asp Leu Xaa¹⁹ Arg Xaa²¹ Xaa²²⁻³¹ Xaa³² Xaa³³ Xaa³⁴
Term,

可藉本發明方法製備之代表性多胜肽非限定性地包括：

化合物 41: AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHP-NH₂
Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
1 5 10 15
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
20 25 30
Leu His Pro NH₂ (序列鑑別編號:55)

化合物 42: AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LP-NH₂
Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile
1 5 10 15
Gln Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys
20 25 30
Leu Pro NH₂ (序列鑑別編號:56)

熟悉本技藝者當了解可以合成多種組合之多胜肽類似物，假若於100°±20°之每殘基平均疏水力矩大於約0.20之胺基酸序列被插於位置(22-31)，則其將具有前文所述之期望性質。

本發明之多胜肽片段可藉下列文獻所述之方法合成：G. Barany, R.B. Merrifield in The Peptides, E. Gross 及 J. Meienhofer eds., Academic Press, New York (1979), Vol. 2, pp. 1-284; J.M. Stewart 及 J.D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois (1984) 以及 J. Meienhofer, Hormonal Proteins and Peptides, Vol. 2, Academic Press, New York, (1973)所述之固相合成法；以及 E. Schroder 及 K. Lubke, The Peptides, Vol. 1,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (20)

Academic Press, New York, (1965)所述之液相合成法。一般而言，此等方法涉及將經保護之胺基酸接續加到正在生長之胜肽鏈上。通常，第一個胺基酸不是胺基就是羧基被保護，以及反應性支鏈基被保護。該被保護之胺基酸不是被接在惰性的固體支持物上，就是在溶液中被利用，然後於適於形成醯胺鍵之條件下加入序列中之下一個胺基酸(亦被適當保護)。所有期望的胺基酸皆以適當順序被連接後，保護基及任何固體支持物被移除，以提供粗製的多胜肽。該多胜肽被除鹽及純化(較佳利用層析的方法)，得到最終產物。

在實施本發明時，先質胜肽片段可藉溶液相或固相技術或其之組合製備。舉例言之，一些片段可在溶液中被製備，然後與結合有C-端片段之樹脂縮合，或者片段可各藉固相法製備，自樹脂打斷及在溶液中縮合，或者可採用溶液相及固相合成之混合法。

製備具有少於約40個胺基酸之本發明PTH及PTHrp類似物之較佳方法涉及固相片段縮合以合成胜肽。在該法中，最終產物得自數個胜肽先質片段之縮合。可使用片段之任何組合，其視本技藝專業人士的偏好而定。舉例言之，34個胺基酸之產物可自兩個具17個胺基酸之胜肽先質片段，三個具不同長度之胜肽先質片段，四個先質片段等合成。例示說明見P. LLoyd-Williams et al., "Convergent Solid Phase Peptide Synthesis," in Tetrahedron, 49, 11065-11133, (1993)。

一般而言， α -胺基(N^α)官能及任何反應性支鏈藉酸敏感

五、發明說明 (21)

性或鹼敏感性基團保護。保護基應對生成胜肽鍵之條件安定，而在不影響既存的多胜肽鏈下易於被移除。適當的 α -胺基保護基非限定性地包括第三-丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、鄰-氯苄氧羰基、聯苯基異丙氧羰基、第三-戊氧羰基(Amoc)、異苄氧羰基、 α, α -二甲基-3,5-二甲氧苄氧羰基、鄰-硝基苯磺亞醯基、2-氯基-第三丁氧羰基，以9-芴基甲氧羰基(Fmoc)為較佳。適當的支鏈保護基非限定性地包括乙醯基、苄基(Bzl)、苄氧甲基(Bom)、第三丁基、環己基、鄰-溴苄氧羰基、第三-丁基二甲基矽烷基、2-氯苄基(Cl-z)、2,6-二氯苄基、2,4-二硝基苯基、環戊基、異丙基、三甲基乙醯基、四氫吡喃-2-基、甲苯磺醯基(Tos)、三甲矽烷基、甲基三苯甲基、1,3,5-三甲苯磺醯基(Mts)、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺醯基(Mtr)、2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基(Pbf)、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氫吡喃-6-磺醯基(Pmc)，以及三苯甲基。

在固相合成法中，C-端胺基酸首先被接在適當的樹脂支持物上。適當的樹脂支持物為對逐步縮合及去保護反應的試劑及反應條件為惰性且不溶於所用介質之物質。市售樹脂之例包括用反應性基團修飾之苯乙烯/二乙烯基苯樹脂，例如氯甲基化之共聚(苯乙烯-二乙烯基苯)、羥甲基化之共聚(苯乙烯-二乙烯基苯，以及苄基化、羥甲基化之苯乙醯胺甲基(PAM)樹脂。為了製備酸終端胜肽，可以使用王氏樹脂。較佳的樹脂為對-甲基二苯甲胺基-共聚(苯乙烯-二乙烯基苯)樹脂(BMHA)。

五、發明說明 (22)

在較佳具體例中，除了C-端片段以外之所有片段在酸敏感性樹脂[諸如Sasrin (2-甲氧基-4-烷氧基苄醇)或4-羥甲基-3-甲氧基苄氧丁酸4-甲基二苄甲胺(HMPB-MBHA)]上製備。HMPA-MBHA，HMPB-BHA及HMPA-BHA樹脂亦適於做為C-端胜肽。C-端片段用Knorr處理之MBHA樹脂製備。西伯(Sieber)醯胺樹脂，凌克(Rink)聯結子-MBHA或BHA樹脂，以及萊梅吉(Ramage)聯結子-MBHA或BHA樹脂皆適於做為以醯胺為終端之胜肽。此等樹脂在市面上有售，且第一個胺基酸已被結合或者第一個胺基酸可被接在聯結子上。HMPB-MBHA及Knorr處理樹脂可如實施例1，2及3所述自MBHA樹脂製備。其餘被保護之胺基酸之接續偶合可用本技藝熟知之方法進行。各被保護之胺基酸較佳以約1.5至2.5倍之過量被引進，該偶合在惰性、非水性、極性溶劑諸如N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二氯甲烷、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞砜(DMSO)、或其混合物中進行，以在室溫下進行為較佳。代表性偶合劑有N,N'-二環己基碳化二醯亞胺(DCC)、N,N'-二異丙基碳化二醯亞胺(DIC)或其他碳化二醯亞胺，彼等單獨使用，或於存在下列化合物下被使用：1-羥基苯并三唑(HOBT)、O-醯基脲、苯并三唑-1-基-氧參(吡咯啉基)鎂六氟磷酸鹽(PyBop)、N-羥基琥珀醯亞胺、其他N-羥基醯亞胺或酐。另一選擇為可以使用被保護之胺基酸活性酯(例如對-硝基苯基、五氟苯基及類似物)或者對稱酸酐。

被Fmoc保護之胺基酸之接續偶合用二級胺(諸如吡啶)之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

溶液進行，以移除Fmoc基。胜肽樹脂於各偶合步驟之後藉凱塞(Kaiser)試驗檢查是否完全偶合。

固相合成終結之時，被完全保護之胜肽於不會引起支鏈保護基之過早去保護之條件下自樹脂移除。該胜肽可藉皂化或轉移酯化，或微酸去保護法(例如使用1%三氟乙酸(TFA)被打斷。被保護之胜肽可藉矽膠層析法純化。

溶液可被除鹽(例如用BioRad AG-3®陰離子交換樹脂)以及胜肽藉一序列之層析步驟純化，該層析步驟可使用下列類型之任一種或全部：在未衍化之共聚(苯乙烯-二乙烯基苯)(例如Amberlite® XAD)上之疏水性吸附層析；矽膠吸附層析；在羧甲基纖維素上之陽離子交換層析；分溶層析，例如在Sephadex® G-25上；逆流分配；或逆相高效液相層析(HPLC)，尤其是在裝填有辛基或十八基矽烷基矽石(ODS)結合相之層析柱上進行陽離子交換及逆相HPLC。

在多段合成法之一具體例中，中間片段及N-端片段被分離且與C-端片段接續縮合。多胜肽產物被去保護及自樹脂打斷，且被進一步純化。純化過程通常為一長串的層析分離。HPLC分析決定純化之順序及選擇。一典型的順序為進行陽離子交換，逆相HPLC及逆相濃度層析柱。最終溶液接受凍乾以及將藥物產物貯存在琥珀色瓶中。被保護之胺基酸自 Genzyme (Cambridge, MA, USA), Propeptide (Princeton, NJ, USA)或Synthetec (Albany, OR, USA)得到。

實施例

用三片段縮合法製備序列鑑別編號:7之多胜肽，一種34

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

個胺基酸之胜肽，AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTA-NH₂。N-端片段由胺基酸1-12組成，中間片段由胺基酸13-23組成以及C-端片段由胺基酸24-34組成。各片段藉固相法在Vega 296自動胜肽合成器上製備。使用自動方式打斷N^α-保護基及於偶合後沖洗。將偶合試劑及溶劑於偶合步驟經由人工方式加到反應槽中。中間片段及N-端片段藉HPLC純化以及接續與C-端片段縮合。將最終得到之多胜肽去保護，自樹脂打斷及純化。

實施例1 N-端片段之製備

由胺基酸1-12組成之N-端片段，AVSEHQLLHDKG，在酸敏感性樹脂(4-羥甲基-3-甲氧苯氧基丁酸4-甲基二苯甲胺(HMPB-MBHA)以上250毫莫耳之量製備。該樹脂如下從MBHA樹脂(Novabiochem)製備：

步驟	處理內容	時間(分鐘)	重覆次數
1.	CH ₂ Cl ₂ /DMF (1/1) 沖洗	60	1
2.	含 10% Et ₃ N 之 CH ₂ Cl ₂	5	2
3.	CH ₂ Cl ₂ /DMF (1/1)	5	3
4.	HMPB 聯結子 (1.15 當量) / 含 PyBOP/DIPEA 之 CH ₂ Cl ₂ /DMF (1/1)	300 @ 40C 500 @ RT	1
5.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
6.	DMF 沖洗	1.5	2
7.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	1
8.	i-PrOH 沖洗	1.5	2
9.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	3

用 DMF/CH₂Cl₂ 至少沖洗一次之後，用 Fmoc-GlyOH (1.5-2.2當量)，DIC (1.5-2.2當量)及 DMAP (0.05當量)於室溫下，在DMF/CH₂Cl₂(1/1)中，用下列方案進行約15小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (25)

步驟	處理內容	時間(分鐘)	重覆次數
1.	DMF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	60	1
2.	Fmoc-X-OH (2 當量) / DIC-DMAP (0.05當量) in CH ₂ Cl ₂ /DMF (1/1)	900	1
3.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
4.	DMF 沖洗	1.5	2
5.	i-PrOH 沖洗	1.5	2
6.	DMF/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	1.5	2
7.	i-PrOH	1.5	2
8.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	3

該樹脂然後藉重覆步驟3至8以進行沖洗，以及用下列方案封端：

步驟	處理內容	時間(分鐘)	重覆次數
9.	DMF	15	1
10.	PhCOCl (0.18M) / 含吡啶 (0.36M) 之 含 DMF/CH ₂ Cl ₂	30-180	1
11.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
12.	DMF 沖洗	1.5	2
13.	i-PrOH 沖洗	1.5	2
14.	DMF/CH ₂ Cl ₂ (1/1) 沖洗	1.5	1
15.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	3

剩餘之胺基酸在接續的偶合循環中，用下列被保護之胺基酸以逆向順序接在樹脂上：

- aa11 N^α-Fmoc-N^ε-第三丁氧羰基-L-離胺酸
- aa10 N^α-Fmoc-L-天冬胺酸-β-第三丁酯
- aa9 N^α-Fmoc-N^{im}-三苯甲基-L-組胺酸
- aa8 N^α-Fmoc-L-白胺酸
- aa7 N^α-Fmoc-L-白胺酸
- aa6 N^α-Fmoc-N^q-三苯甲基-L-麩胺酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

- aa5 N^α-Fmoc-N^{im}-三苯甲基-L-組胺酸
- aa4 N^α-Fmoc-L-麩胺酸-第三丁酯
- aa3 N^α-Fmoc-O-第三丁基-L-絲胺酸
- aa2 N^α-Fmoc-L-纈胺酸
- aa1 N^α-第三丁氧羰基-L-丙胺酸

偶合在NMP中，用1.5至2.2當量胺基酸(0.1-0.25M)，HOBt及DIC於室溫下進行。1.5-3小時之後，加入DMSO並繼續進行偶合歷1.5-3小時。各偶合包含下列步驟：

步驟	處理內容	時間(分鐘)	重覆次數
1.	DMF 沖洗	2.5- 30	1
2.	含 20% 六氫吡啶之 NMP	3	1
3.	20% 六氫吡啶之 NMP	14	1
4.	DMF 沖洗	1.5	2
5.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
6.	i-PrOH 沖洗	1.5- 2.5	2- 5
7.	DMF/CH ₂ Cl ₂ (1/1) 沖洗	1.5	2- 3
8.	偶合	240	1
9.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
10.	DMF 沖洗	1.5	2
11.	i-PrOH 沖洗	1.5	2
12.	DMF/CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
13.	i-PrOH	1.5	1
14.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	3

偶合完畢藉凱塞(Kaiser)試驗確認；若試驗為陽性，則重覆步驟8-14，可選擇性地使用PyBOP做為偶合劑。

為了自樹脂打斷被保護之胜肽，將樹脂之懸浮液於含1% TFA之CH₂Cl₂(4 ml/gm樹脂)中，在0℃或室溫下攪拌歷時至多15分鐘。將溶液過濾，並用5% NaHCO₃萃取。重覆樹脂之TFA處理三次。將有機相合併，並用水，5%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (27)

NaHSO₄ 及再次用水沖洗。將有機相經硫酸鈉乾燥及蒸發。
。殘餘物藉如下之HPLC純化:

層析柱:Zorbax Pro-10/150 C8, 6" x 40 cm

柱溫:室溫 流速:2.2-3.0 mL/min.cm²

檢測波長:250 nm

移動相:0.1% HOAc, pH 6-6.2, 連帶三乙胺, CH₃CN

將被保護之胜肽裝載於65-70% CH₃CN平衡之層析柱上。
。將CH₃CN之比例漸增至85%, 以進行梯度溶析。將溶析份合併, 濃縮及藉CH₂Cl₂萃取分離出產物。將有機相用碳酸氫鈉之稀溶液或水洗滌, 經硫酸鈉乾燥、過濾及蒸發。

實施例2 中間片段之製備

由胺基酸13-23組成之中間片段, KSIQDLRRREL, 在酸敏感性樹脂(4-羥甲基-3-甲氧苄氧基丁酸-4-甲基二苯甲胺(HMPB-MBHA)上以230 mmole之量製備。該樹脂按實施例1所述自MBHA樹脂製備。第一個胺基酸(aa24)用Fmoc-L-白胺酸引進。剩餘之胺基酸在接續之偶合循環中, 藉實施例1之步驟接在樹脂上。

aa23 N^α-Fmoc-L-麩胺酸-第三丁酯

aa22 N^α-Fmoc-N^ε-4-甲氧基-2,3,6-三甲基苄磺醯基-L-精胺酸

aa21 N^α-Fmoc-N^ε-4-甲氧基-2,3,6-三甲基苄磺醯基-L-精胺酸

aa20 N^α-Fmoc-N^ε-4-甲氧基-2,3,6-三甲基苄磺醯基-L-精胺酸

aa19 N^α-Fmoc-L-白胺酸

五、發明說明 (28)

- aa18 N^α-Fmoc-L-天冬胺酸-β-第三丁酯
- aa17 N^α-Fmoc-N^ε-三苯甲基-L-麩醯胺
- aa16 N^α-Fmoc-L-異白胺酸
- aa15 N^α-Fmoc-O-第三丁基-L-絲胺酸
- aa14 N^α-Fmoc-N^ε-第三丁氧羰基-L-離胺酸

將胜肽以游離酸形式自樹脂打斷，然後如實施例1之教示，萃取、乾燥及蒸發有機相。殘餘物藉溶於二氯甲烷及加至第三丁基甲基醚(t-BuOMe)中而析出。過濾後，用t-BuOMe沖洗及真空乾燥，產物如上述藉在Zorbax層析柱上進行HPLC及用75%CH₃CN溶析；檢測波長為267 nm。

實施例3 C-端片段之製備

由胺基酸24-34組成之C-端片段，LEKLLEKLHTA，在MBHA樹脂上，如下述用Fmoc-2,4-二甲氧基-4'-(羧甲氧基)-二苯甲胺聯結子以130 mm之量製備：

步驟	處理內容	時間(分鐘)	重覆次數
1.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	60	1
2.	含 10% DIPEA 之 CH ₂ Cl ₂	5	2
3.	CH ₂ Cl ₂	5	3
4.	DMF	5	3
5.	聯結子 /HOBt/DIC (1.5 當量， 在CH ₂ Cl ₂ /DMF (1/1)中	300- 420	1
6.	CH ₂ Cl ₂	1.5	2
7.	DMF	1.5	2
8.	iPrOH	2.5	2
9.	CH ₂ Cl ₂ /DMF	1.5	2
10.	iPrOH	2.5	2
11.	CH ₂ Cl ₂	1.5	3
12.	DMF， 在DMF/CH ₂ Cl ₂ 中	10	1
13.	Ac ₂ O, DIPEA， 在DMF/CH ₂ Cl ₂ 中	30- 35	1
14.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
15.	DMF 沖洗	1.5	2
16.	i-PrOH 沖洗	1.5	2
17.	DMF / CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	1
18.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (29)

剩餘之胺基酸在接續的偶合循環中，用下列被保護之胺基酸以逆向順序接在樹脂上：

- aa34 N^α-Fmoc-L-丙胺酸
- aa33 N^α-Fmoc-O-第三丁基-L-羥丁胺酸
- aa32 N^α-Fmoc-N^{im}-三苯甲基-L-組胺酸
- aa31 N^α-Fmoc-L-白胺酸
- aa30 N^α-Fmoc-N^ε-第三丁氧羰基-L-離胺酸
- aa29 N^α-Fmoc-L-麩胺酸-r-第三丁酯
- aa28 N^α-Fmoc-L-白胺酸
- aa27 N^α-Fmoc-L-白胺酸
- aa26 N^α-Fmoc-N^ε-第三丁氧羰基-L-離胺酸
- aa25 N^α-Fmoc-L-麩胺酸-r-第三丁酯
- aa24 N^α-Fmoc-L-白胺酸

偶合在NMP中，用1.5至2.2當量胺基酸，HOBt及DIC於室溫下進行1.5至3小時，以偶合胺基酸34至26。使用3當量的胺基酸，HOBt及DIC以偶合胺基酸24及25。1.5-3小時之後，加入20% DMSO並繼續偶合歷1.5-3小時。每次偶合包含下列步驟，其包括打斷Fmoc及後續偶合沖洗：

步驟	處理內容	時間(分鐘)	重覆次數
1.	DMF 沖洗	2.5- 30	1
2.	20% 六氫吡啶，在 NMP 中	3	1
3.	20% 六氫吡啶，在 NMP 中	14	1
4.	DMF 沖洗	1.5	3
5.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
6.	i-PrOH 沖洗	1.5- 2.5	2- 6
7.	DMF/CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	3
8.	偶合	240	1
9.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
10.	DMF 沖洗	1.5	2
11.	i-PrOH 沖洗	1.5- 2.5	2
12.	DMF/CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
13.	iPrOH 沖洗	2.5	2
14.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	3

- 32 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

凱瑟試驗			
15.	DMF	2.5- 15	1
16.	Ac ₂ O/DIPEA/ CH ₂ Cl ₂ /DMF	30- 35	1
17.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	2
18.	DMF 沖洗	1.5	2
19.	i-PrOH 沖洗	1.5	2
20.	DMF/CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	1
21.	CH ₂ Cl ₂ 沖洗	1.5	3

各次偶合步驟之後藉凱瑟試驗確認偶合之完成。若該試驗為陽性(1.5%未被偶合)，重覆步驟8至14；若該試驗為陰性，將樹脂乙醯基化。

實施例4 三片段縮合

三個片段如上文實施例1，2及3所述製備。C-端片段之殘餘N^α-Fmoc基用最後所述之實施例3方案之步驟1至7移除。

中間片段B(172克，61.8毫莫耳)，HOBt(59.2毫莫耳)，HOAt(3.7毫莫耳)及DIC(61.9毫莫耳)於NMP(900毫升)及CH₂Cl₂中，被加到C-端片段樹脂(190克，41毫莫耳)上。將該混合物於室溫下攪拌22小時。加入DIPEA(7毫升)並再繼續攪拌1天。將樹脂如實施例1所述沖洗(步驟9-13)。凱瑟試驗顯示有少於2%不對偶殘餘將樹脂乙醯化(實施例3，步驟14-20)並移除Fmoc基(實施例3，步驟1-7)。

將為鈉鹽之N-端片段(153克，62.4毫莫耳)，HOBt(59.2毫莫耳)，HOAt(3.7毫莫耳)，PyBOP(62.5毫莫耳)及DIPEA(125.15毫莫耳)在NMP(900毫升)及CH₂Cl₂中加到樹脂上。將該混合物於室溫下攪拌24小時，過濾及沖洗(實施例3，步驟9-13)。凱瑟試驗顯示殘留少於1%之未偶合部份。樹脂被乙醯基化(實施例3，步驟14-20)，自反應器移出及於真空乾燥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

將酚(60.3克)溶於硫大茴香醚(152.6毫升)及TFA(1公升)之溶液於N₂之下，加到胜肽-樹脂(64克)上。將混合物冷卻至-10℃並緩慢添加TMSBr。將混合物在密閉系統中於-10℃攪拌0.5小時，並於室溫攪拌1至2小時。將該混合物於50℃下真空濃縮至一半體積，並將該樹脂過濾及用TFA(250毫升)及冰乙酸(250毫升)沖洗。濾液藉添加至第三丁基甲基醚:己烷之3:1混合物(6.5公升)中而沉澱。將粗製胜肽過濾，用第三丁基甲基醚，甲苯及第三丁基甲基醚(各2x250毫升)沖洗，然後藉溶於甲醇(500毫升)及加至第三丁基甲基醚(7公升)而再沉澱。將粗製物過濾，用第三丁基甲基醚沖洗並真空乾燥，得到33克胜肽。

下列PTHrp類似物可以類似方式製備，不過對於以酸為終端之胜肽以適當的樹脂取代。

- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTA-OH (序列鑑別編號:6)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLERLLERLHTA-OH (序列鑑別編號:15)
- AVSEHQLLHDRGRSIQDLRRRELLERLLERLHTA-OH (序列鑑別編號:16)
- AVSEHQLLHDRGRSIQDLRRRELLERLLKRLHTA-OH (序列鑑別編號:17)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLRLKLHTA-OH (序列鑑別編號:5)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTAGR-OH (序列鑑別編號:10)
- AVSEAQLLHDLGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHAL-OH (序列鑑別編號:14)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLELLKEL-NH₂ (序列鑑別編號:11)
- AVSEIQFXHNLGKHLSSXERVELLEKLLEKLHNY-NH₂ (X=Nle, 序列鑑別編號:23)
- AVSEIQFXHNLGKHLSSXRRRELLEKLLEKLHNY-NH₂ (X=Nle, 序列鑑別編號:24)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRALAEALAEALHTA-NH₂ (序列鑑別編號:20)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLARRELLEKLLEKLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:12)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRAELLEKLLEKLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:13)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (32)

- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRSLSSLLSSLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:21)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRAFYDKVAEKLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:22)
- AVSEIQFLHN LGKHLSSLRR RELLEKLLEK LHNY-NH₂ (序列鑑別編號:35)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLKL KELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:38)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLERLLER LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:39)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLERLLER LHTAP-OH (序列鑑別編號:40)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLERLLER LHTAGR-OH (序列鑑別編號:41)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTY-NH₂ (序列鑑別編號:43)
- AVSEHQLLHD KGYSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:44)
- AVSEHQLLHD KGCSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:45)
- AVSEHQLLHD KGXSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:46)
(X = Cys(CH₂CONH(CH₂)₂NH(生物素基)))
- AVSEHQLLHD KGXSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:47)
(X = Lys(7-二甲氨基-2-氧基-2H-1-苯并咪唑-4-乙醯基))
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAG-OH (序列鑑別編號:48)
- AVSX₁HQLLHX₂ KGKSIQX₂LRR RX₁LLX₁KLLX₁K LHA-OH (序列鑑別編號:49)
(X₁ = Glu(OCH₃); X₂ = Asp(OCH₃))
- AVSX₁HQLLHX₂ KGKSIQX₂LRR RX₁LLX₁KLLX₁K LHA-OCH₃
(序列鑑別編號:50)
(X₁ = Glu(OCH₃); X₂ = Asp(OCH₃))
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAP-OH (序列鑑別編號:52)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTP-OH (序列鑑別編號:53)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTP-NH₂ (序列鑑別編號:54)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHP-NH₂ (序列鑑別編號:55)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LP-NH₂ (序列鑑別編號:56)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTRSAW-OH (序列鑑別編號:57)
- AVSEHQLLHD RGRSIQDLRR RELLERLLER LHTAGRRTSAW-OH
(序列鑑別編號:58)
- AVSEHQLLHD RGRSIQDLRR RELLERLLER LHTAGRRTSAW-NH₂
(序列鑑別編號:59)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (33)

- AVSEHQLLHD RGXSIQDLRR RELLERLLER LHTAGRRTSAW-OH (序列鑑別編號:60) X=Lys(二氫桂皮醯基)
- AVSEIQFXHN LGKHLSSXTR SAWLRKKLQD VHNY-NH₂ (序列鑑別編號:61)
(X=去甲白胺酸)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTMA-NH₂ (序列鑑別編號:62)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RFFLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:64)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELHKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:65)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEHLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:66)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLIK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:67)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEE LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:68)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTRSAW-NH₂ (序列鑑別編號:72)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTRSAX-OH (序列鑑別編號:73)
(X = NaI (2) = 3-(2-萘基)-L-丙胺酸)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTASAW-OH (序列鑑別編號:74)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAEIRA-OH (序列鑑別編號:75)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAEIR-OH (序列鑑別編號:76)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAEI-OH (序列鑑別編號:77)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAE-OH (序列鑑別編號:78)
- SEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:80)
- LLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:81)
- LHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:82)
- SEHQLLHD RGRSIQDLRR RELLERLLER LHAGRRTSAW-OH (序列鑑別編號:83)
- LLHD RGRSIQDLRR RELLERLLER LHAGRRTSAW-OH (序列鑑別編號:84)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (34)

[Met³⁴, Ala³⁵](SEQ ID NO:25), AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTMA-NH₂, (SEQ ID NO:25), 可藉下述步驟製備及純化。將該多胜肽按下述轉變成高碳絲胺酸內酯。將純化的胜肽溶解在44%甲酸中。將該溶液於0℃下, 與含溴化氰(700毫克)及酚(1.6毫克)之44%甲酸之預混溶液組合。將該溶液於0℃攪拌2小時並於室溫再攪拌2小時。產物之形成可藉HPLC(Vydac® C-18, 300Å, 4.6x250 mm, 流速1.2 mL/min, 以在0.1% TFA中之梯度25-45%乙腈溶析10分鐘)。將樣品濃縮並用製備用RP-HPLC(Vydac® C-18, 以在0.1% TFA中之梯度25-45%乙腈溶析)純化, 得到序列鑑別編號:9。

AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTX (X=hSerlac, 序列鑑別編號:9)

同樣地, (序列鑑別編號:79)可依照該步驟製備。

AVSEIQFX₁ HN KGKHLSSX₁ ER VEWLRKKLQD VHNX₂ (序列鑑別編號:79)

(X₁=L-去甲白胺酸; X₂=高碳絲胺酸內酯)

爲了製備高碳絲胺酸醯胺, 將粗製高碳絲胺酸內酯類似物(化合物4)濃縮並用25毫升溶於甲醇之飽和氨溶液處理。將溶液於0℃攪拌2小時並於室溫攪拌16小時。反應藉HPLC監測(Vydac® C-18, 300Å, 4.6x250 mm, 流速爲1.2毫升/分鐘, 以在0.1% TFA中之20-45%乙腈梯度溶析)。將該溶液濃縮並用製備用RP-HPLC(Vydac® C-18, 以在0.1% TFA中之25-45%乙腈梯度溶析)純化。將高碳絲胺酸醯胺胜肽溶析份匯集

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

及凍乾，以得到序列鑑別編號:8

AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTX-NH₂(X=hSer, 序列鑑別編號:8)

同樣地，化合物22，23及28可遵循該步驟，用甲硫胺酸做為C-終端而製備。

AVSEIQFLHN LGKHLSSLRR RELLEKLLEK LHNX-NH₂ (序列鑑別編號:36)
(X = 高碳絲胺酸)

AVSEIQFLHN KGKHLSSLRR RELLEKLLEK LHNX-NH₂ (序列鑑別編號:37)
(X = 高碳絲胺酸)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLERLLER LHTAGRRX-NH₂ (序列鑑別編號:42)
(X = 高碳絲胺酸)

高碳絲胺酸烷醯胺同樣地自高碳絲胺酸內酯製備，即藉著將該內酯溶於含有過多對應烷胺之DMF，於室溫下攪拌數日後(反應藉分析用HPLC監測)，將該混合物蒸發至乾且胜肽藉製備用HPLC純化。代表性的高碳絲胺酸烷醯胺為化合物55及56。

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTX-NHCH₂CH₃ (序列鑑別編號:69)
(X= 高碳絲胺酸)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTX-NHCH₂CH₂C₆H₅ (序列鑑別編號:70)
(X=高碳絲胺酸)

將上述高碳絲胺酸內酯類似物之水溶液用豬肝酯解酶(密蘇里州聖路易市之西格瑪化學公司)處理。內酯水解成C-端高碳絲胺酸可藉分析用HPLC監測。當水解被判定為完全時，該物質可用上述製備用HPLC純化。

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTX-OH (序列鑑別編號:51)
(X=高碳絲胺酸)

五、發明說明 (36)

雖然本發明已藉揭示34個胺基酸多胜肽自三個片段之合成而例示說明，但其也可同樣地應用於自不同片段合成具不同長度的其他PTH及PTHrp類似物。一般而言，麩胺酸、甘胺酸、白胺酸及脯胺酸為期望的片段C-端。在前述實施例中，片段2與3間之白胺酸-白胺酸偶合出乎意料之外地提供高產率。同樣地，自片段1-7，8-23，24-27及28-34製備序列鑑別編號:7之多胜肽可以利用白胺酸-白胺酸偶合。在另一具體例中，當胺基酸24-27(LEKL)與28-31相同時，四個胺基酸之片段可藉溶液相或固相技術製備，並自行縮合，以提供片段24-31。另一方法為製備具四個胺基酸之片段23-26(LLEK)且自行縮合。使用較小之片段(其易於結晶)能增加純化之容易度，不過，片段的數目增加需要較多的片段縮合步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

序列表

- (1) 一般資料
- (i) 申請人 : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
 - (ii) 發明名稱:合成甲狀旁腺激素及甲狀旁腺激素相關胜肽的類似物之方法
 - (iii) 序列之數目 : 86
 - (iv) 通訊地址:
 - (A) 住址 : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
 - (B) 街道 : Grenzacherstrasse 124.
 - (C) 城市 : Basle
 - (D) 州 : BS
 - (E) 國家 : Switzerland
 - (F) 區號 : CH-4070
 - (v) 電腦可讀形式
 - (A) 媒體類型 : 軟碟
 - (B) 電腦 : IBM PC 相容
 - (C) 操作系統 : PC-DOS/MS-DOS
 - (D) 軟體 : PatentIn Release #1.0, Version #1.25

(2)序列鑑別編號:1 之資料:

- (i) 序列特徵:
 - (A) 長度:34個胺基酸
 - (B)類型:胺基酸
 - (D) 構形:鏈狀

(ii) 分子類型:胜肽

(iii) 假設者:否

(v) 片段類型:N-端

(xi) 序列描述:序列鑑別編號:1:

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (38)

(2)序列鑑別編號：2 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：34個胺基酸
- (B)類型：胺基酸
- (D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N-端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：2：

Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser
1 5 10 15
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe

(2)序列鑑別編號：3 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：34個胺基酸
- (B)類型：胺基酸
- (D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N-端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：3：

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser
1 5 10 15
Ser Leu Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
20 25 30
Asn Phe

(2)序列鑑別編號：4 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：34個胺基酸
- (B)類型：胺基酸
- (D) 構形：鏈狀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：4：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His
20 25 30
Thr Ala

- (2)序列鑑別編號：5 之資料：
- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：5：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Arg Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

- (2)序列鑑別編號：6 之資料：
- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：6：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (40)

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號：7之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：7：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號：8之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (ix) 特徵：
 - (A) 名字/關鍵字：修改部位
 - (B) 位置：34
 - (D) 其他資料：/註="Xaa34=高碳絲胺酸" ← 高碳絲胺酸"
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：8：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (41)

Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30

Thr Xaa

(2)序列鑑別編號：9之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：34 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(vi) 特徵：

(A)名字/關鍵字：修改部位

(B)位置：34

(D)其他資料：/註 = “Xaa34 = 高絲胺酸內酯”

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：9：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30

Thr Xaa

(2)序列鑑別編號：10之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：37個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：10：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30

Thr Ala Gly Arg Arg
35

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

(2)序列鑑別編號 :11 之資料 :

(i) 序列特徵 :

(A) 長度 :34 個胺基酸

(B)類型 :胺基酸

(D) 構形 :鏈狀

(ii) 分子類型 : 胜肽

(iii) 假設者 : 否

(v) 片段類型 : N- 端

(xi) 序列描述 : 序列鑑別編號 : 11:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu Lys
20 25 30
Glu Leu

(2)序列鑑別編號 :12 之資料 :

(i) 序列特徵 :

(A) 長度 :34 個胺基酸

(B)類型 :胺基酸

(D) 構形 :鏈狀

(ii) 分子類型 : 胜肽

(iii) 假設者 : 否

(v) 片段類型 : N- 端

(xi) 序列描述 : 序列鑑別編號 : 12:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Ala Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號 :13 之資料 :

(i) 序列特徵 :

(A) 長度 :34 個胺基酸

(B)類型 :胺基酸

(D) 構形 :鏈狀

(ii) 分子類型 : 胜肽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：13:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Ala Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

- (2) 序列鑑別編號：14 之資料：
 - (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B) 類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
 - (ii) 分子類型：胜肽
 - (iii) 假設者：否
 - (v) 片段類型：N- 端
 - (xi) 序列描述：序列鑑別編號：14

Ala Val Ser Glu Ala Gln Leu Leu His Asp Leu Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Ala Leu

- (2) 序列鑑別編號：15 之資料：
 - (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B) 類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
 - (ii) 分子類型：胜肽
 - (iii) 假設者：否
 - (v) 片段類型：N- 端
 - (xi) 序列描述：序列鑑別編號：15:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號 :16之資料 :

- (i) 序列特徵 :
 - (A) 長度 :34個胺基酸
 - (B)類型 :胺基酸
 - (D) 構形 :鏈狀
- (ii) 分子類型 : 胜肽、
- (iii) 假設者 : 否
- (v) 片段類型 : N- 端
- (xi) 序列描述 : 序列鑑別編號 : 16:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Arg Gly Arg Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號 :17之資料 :

- (i) 序列特徵 :
 - (A) 長度 :34個胺基酸
 - (B)類型 :胺基酸
 - (D) 構形 :鏈狀
- (ii) 分子類型 : 胜肽
- (iii) 假設者 : 否
- (v) 片段類型 : N- 端
- (xi) 序列描述 : 序列鑑別編號 :17:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Arg Gly Arg Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Lys Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

(2)序列鑑別編號：18 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (vi) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：29
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa29 = 離胺酸- (OCCH₂ (OCH₂CH₂)₂OCH₃) ”
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：18：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Arg Gly Arg Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Xaa Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號：19 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (vi) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：29
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa29 = 離胺酸- (OCCH₂ (OCH₂CH₂)₁₀OCH₃) ”
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：19：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Arg Gly Arg Ser Ile Gln
1 5 10 15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Xaa Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala

- (2)序列鑑別編號 :20之資料 :
- (i) 序列特徵 :
 - (A) 長度 :34個胺基酸
 - (B)類型 :胺基酸
 - (D) 構形 :鏈狀
 - (ii) 分子類型 : 胜肽
 - (iii) 假設者 : 否
 - (v) 片段類型 : N- 端
 - (xi) 序列描述 : 序列鑑別編號 :20:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu His
20 25 30
Thr Ala

- (2)序列鑑別編號 :21之資料 :
- (i) 序列特徵 :
 - (A) 長度 :34 個胺基酸
 - (B)類型 :胺基酸
 - (D) 構形 :鏈狀
 - (ii) 分子類型 : 胜肽
 - (iii) 假設者 : 否
 - (v) 片段類型 : N- 端
 - (xi) 序列描述 : 序列鑑別編號 :21:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Ser Leu Leu Ser Ser Leu Leu Ser Ser Leu His
20 25 30
Thr Ala

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (47)

(2)序列鑑別編號 :22之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度 :34個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型： 胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號： 22:

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號：23 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：34 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型： 胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(ix) 特徵：

(A)名字/關鍵字：修改部位

(B)位置：8

(D)其他資料：/註="Xaa8 = 去甲白胺酸"

(ix)特徵:

(A)名字/關鍵字:修改部位

(B)位置:18

(D)其他資料:/註="Xaa18=去甲白胺酸"

(xi)序列之描述:序列鑑別編號:23

Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser
1 5 10 15
Ser Xaa Glu Arg Val Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Asn Tyr

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

(2)序列鑑別編號：24之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：34 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(ix)特徵：

(A)名字/關鍵字：修改部位

(B)位置：8

(D)其他資料：/註="Xaa8=去甲白胺酸"

(ix)特徵：

(A)名字/關鍵字：修改部位

(B)位置：18

(D)其他資料：/註="Xaa18=去甲白胺酸"

(xi)序列之描述：序列鑑別編號：24

Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Xaa His Asn Leu Gly Lys His Leu Ser
1 5 10 15
Ser Xaa Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Asn Tyr

(2)序列鑑別編號：25之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：35 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：25：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Met Ala
35

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

(2)序列鑑別編號：26 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：10 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：螺旋狀
- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：內部

- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：8
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa8 = 麩胺酸或精胺酸”

- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：區域
 - (B)位置：1.....10
 - (D)其他資料：/註 = “序列 26 被嵌在序列 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 及 14 之位置 22 至 31”

- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：26：

Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Xaa	Lys	Leu
1				5					10

(2)序列鑑別編號：27 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：10 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：螺旋狀
- (ii) 分子類型：胜肽
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：內部
- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：8
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa8 = 麩胺酸，離胺酸，或離胺酸- (OCCH₂PEGX) ”

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

(ix) 特徵：

- (A)名字/關鍵字：區域
- (B)位置：1.....10
- (D)其他資料：/註 = “序列 27 被嵌在序列 15, 16, 17, 18 及 19 之位置 22 至 31”

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：27：

Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Xaa Arg Leu
1 5 10

(2)序列鑑別編號：28 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：10 個胺基酸
- (B)類型：胺基酸
- (D) 構形：螺旋狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：內部

(ix) 特徵：

- (A)名字/關鍵字：胜肽
- (B)位置：1.....10
- (D)其他資料：/註 = “序列 28 被嵌在序列 20 之位置 22 至 31”

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：28

Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu
1 5 10

(2)序列鑑別編號：29 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：10 個胺基酸
- (B)類型：胺基酸
- (D) 構形：螺旋狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：內部

(ix) 特徵：

- (A)名字/關鍵字：胜肽
- (B)位置：1.....10
- (D)其他資料：/註 = “序列 29 被嵌在序列 21 之位置 22 至 31”

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：29：

Ser Leu Leu Ser Ser Leu Leu Ser Ser Leu
1 5 10

(2)序列鑑別編號：30 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：10 個胺基酸
- (B)類型：胺基酸
- (D) 構形：螺旋狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：內部

(ix) 特徵：

- (A)名字/關鍵字：胜肽
- (B)位置：1.....10
- (D)其他資料：/註 = “序列 30 被嵌在序列 22 之位置 22 至 31”

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：30：

Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu
1 5 10

(2)序列鑑別編號：31 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：88 個鹼基對
- (B) 類型：核酸
- (C) 股數：單股
- (D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：cDNA

(iii) 假設者：否

(iv) 反義：否

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：31：

CCTCTAGATC TCCGCGGCGC TAGCATGGCT GTTTCTGAAC ATCAGCTGCT TCATGACAAA 60
GGTAAATCGA TTCAAGATCT GAGACGTC 88

(2)序列鑑別編號：32 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：90 個鹼基對
- (B) 類型：核酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (52)

- (C) 股數：單股
- (D) 構形：鏈狀

- (ii) 分子類型：cDNA
- (iii) 假設者：否
- (iv) 反義：是
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：32：

CCTCGAAGCT TATGCATCAT TATCTAGACA TAGTATGCAG CTTTTCAAGC AGTTTCTCCA 60
GCAGCTCGCG ACGTCTCAGA TCTTGAATCG 90

(2)序列鑑別編號：33 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：23 個鹼基對
 - (B) 類型：核酸
 - (C) 股數：單股
 - (D) 構形：鏈狀

- (vi) 分子類型：cDNA
- (vii) 假設者：否
- (iv) 反義：否

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：33：

CCTCTAGATC TCCGCGCGCT AGC 23

(2)序列鑑別編號：34 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：24 個鹼基對
 - (B) 類型：核酸
 - (C) 股數：單股
 - (D) 構形：鏈狀

- (ii) 分子類型：cDNA
- (iii) 假設者：否
- (iv) 反義：是

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：34：

CCTCGAAGCT TATGCATCAT TATC 24

(2)序列鑑別編號：35 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明 (54)

- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (vii) 片段類型：N- 端
- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：34
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa 為高碳絲胺酸”

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：37：

Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Leu His Asn Lys Gly Lys His Leu Ser
1 5 10 15
Ser Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Asn Xaa

(2)序列鑑別編號：38 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端

(xi)序列描述：序列鑑別編號：38：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Lys Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號：39之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：39：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號：40 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：35 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：40：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala Pro
35

(2)序列鑑別編號：41 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：37 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：41：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15

五、發明說明 (56)

Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala Gly Arg Arg
35

(2)序列鑑別編號 :42之資料 :

- (i) 序列特徵 :
 - (A)長度 : 38 個胺基酸
 - (B)類型 : 胺基酸
 - (C)構形 : 鏈狀
- (ii) 分子類型 : 蛋白質
- (iii) 假設者 : 否
- (v) 片段類型 : N- 端
- (ix) 特徵 :
 - (A)名字/關鍵字 : 修改部位
 - (B)位置 : 38
 - (D)其他資料 : /註 = “Xaa 為高碳絲胺酸”

(xi) 序列描述 : 序列鑑別編號 : 42 :

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg Leu His
20 25 30
Thr Ala Gly Arg Arg Xaa
35

(2)序列鑑別編號 : 43 之資料 :

- (i) 序列特徵 :
 - (A) 長度 : 34 個胺基酸
 - (B)類型 : 胺基酸
 - (D) 構形 : 鏈狀
- (ii) 分子類型 : 蛋白質
- (iii) 假設者 : 否
- (v) 片段類型 : N- 端
- (xi) 序列描述 : 序列鑑別編號 : 43 :

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

Thr Tyr

(2)序列鑑別編號：44 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：44：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Tyr Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30

Thr Ala

(2)序列鑑別編號：45 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：45：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Cys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30

Thr Ala

(2)序列鑑別編號：46 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (58)

- (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：13
 - (D)其他資料：/註="Xaa 爲 Cys (CH₂ CONH (CH₂)₂ NH (生物素基))"
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：46：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Xaa Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2)序列鑑別編號：47 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：13
 - (D)其他資料：/註="Xaa 爲離胺酸 (7-二甲胺基-2-氧基-2H-1-苯并呋喃-4-乙
醯基) "
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：47：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Xaa Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (59)

(2)序列鑑別編號：48 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：35 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(x) 序列描述：序列鑑別編號：48：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Ala	Gly													
		35													

(2)序列鑑別編號：49 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：33 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(ix) 特徵：

(A)名字/關鍵字：修改部位

(B)位置：4

(D)其他資料：/註 = “Xaa 4 為 Glu(OCH₃)”

(ix) 特徵：

(A)名字/關鍵字：修改部位

(B)位置：10

(D)其他資料：/註 = “Xaa10 為 Asp(OCH₃)”

(ix) 特徵：

(A)名字/關鍵字：修改部位

(B)位置：17

(D)其他資料：/註 = “Xaa17 為 Asp(OCH₃)”

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明 (61)

- (D)其他資料：/註 = “Xaa22 爲 Glu(OCH₃)”
- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：25
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa25 爲 Glu(OCH₃)”
- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：29
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa 爲 Glu(OCH₃)”
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：50：

Ala Val Ser Xaa His Gln Leu Leu His Xaa Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Xaa Leu Arg Arg Arg Xaa Leu Leu Xaa Lys Leu Leu Xaa Lys Leu His
20 25 30
Ala

- (2)序列鑑別編號：51 之資料：
 - (i) 序列特徵：
 - (A)長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D)構形：鏈狀
 - (ii) 分子類型：蛋白質
 - (iii) 假設者：否
 - (v) 片段類型：N- 端
- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：34
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa 爲高碳絲胺酸”
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：51：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Xaa

- (2)序列鑑別編號：52 之資料：
 - (i) 序列特徵：
 - (A)長度：35 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (62)

- (D)構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：52：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
		20						25					30		
Thr	Ala	Pro													
		35													

(2)序列鑑別編號：53 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A)長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：53：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
		20						25					30		
Thr	Pro														

(2)序列鑑別編號：54 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A)長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D) 構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：54：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Pro

(2) 序列鑑別編號：55 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：33 個胺基酸
- (B) 類型：胺基酸
- (D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：55：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Pro

(2) 序列鑑別編號：56 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：32 個胺基酸
- (B) 類型：胺基酸
- (D) 構形：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：56：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu Pro
20 25 30

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

(2)序列鑑別編號：57 之資料：

(i) 序列特徵：

(A)長度：37 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D)構形：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：57：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Arg	Ser	Ala	Trp											
			35												

(2)序列鑑別編號：58 之資料：

(i) 序列特徵：

(A)長度：42 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(D)構形：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N- 端

(xi) 序列描述：序列鑑別編號：58：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Arg	Gly	Arg	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Arg	Leu	Leu	Glu	Arg	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Ala	Gly	Arg	Arg	Thr	Arg	Ser	Ala	Trp						
			35				40								

(2)序列鑑別編號：59 之資料：

(i) 序列特徵：

(A)長度：42 個胺基酸

(B)類型：胺基酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (65)

(D) 構形：鏈狀

- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：59：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Arg Gly Arg Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg Leu His
20 25 30
Thr Arg Gly Arg Arg Thr Arg Ser Ala Trp
35 40

(2)序列鑑別編號：60 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A)長度：42 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸
 - (D)構形：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N- 端
- (ix) 特徵：
 - (A)名字/關鍵字：修改部位
 - (B)位置：13
 - (D)其他資料：/註 = “Xaa13 為 Lys(二氫桂皮醯基)”
- (xi) 序列描述：序列鑑別編號：60：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Arg Gly Xaa Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Arg Leu Leu Glu Arg Leu His
20 25 30
Thr Arg Gly Arg Arg Thr Arg Ser Ala Trp
35 40

(2)序列鑑別編號：61 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A)長度：34 個胺基酸
 - (B)類型：胺基酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明 (67)

(2) 序列鑑別編號：63 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：33 個胺基酸
- (B) 類型：胺基酸
- (D) 構型：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N-端

(ix) 特徵：

- (A) 名字/關鍵字：修改部位
- (B) 位置：33
- (D) 其他資料：/註 = “Xaa 為 Thr
1,4-二胺基丁醯基內醯胺”

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：63：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Xaa

(2) 序列鑑別編號：64 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：34 個胺基酸
- (B) 類型：胺基酸
- (D) 構型：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N-端

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：64：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu Glu Lys Leu Leu Glu Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

(2) 序列鑑別編號：65 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：34 個胺基酸

(B) 類型：胺基酸

(D) 構型：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N-端

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：65：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	His	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Ala														

(2) 序列鑑別編號：66 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：34 個胺基酸

(B) 類型：胺基酸

(D) 構型：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N-端

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：66：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Ala														

(2) 序列鑑別編號：67 之資料：

(i) 序列特徵：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (69)

- (A) 長度：34 個胺基酸
- (B) 類型：胺基酸
- (D) 構型：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N-端
- (xi) 序列之描述：序列鑑別編號：67：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Ile Ala Lys Leu His
20 25 30
Thr Ala

(2) 序列鑑別編號：68 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B) 類型：胺基酸
 - (D) 構型：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N-端
- (xi) 序列之描述：序列鑑別編號：68：

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
1 5 10 15
Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Glu Ile His
20 25 30
Thr Ala

(2) 序列鑑別編號：69 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B) 類型：胺基酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

- (D) 構型：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N-端
- (ix) 特徵：
 - (A) 名字/關鍵字：修改部位
 - (B) 位置：34
 - (D) 其他資料：/註 = “Xaa 為高碳絲胺酸”

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：69：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr Xaa															

(2) 序列鑑別編號：70 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：34 個胺基酸
 - (B) 類型：胺基酸
 - (D) 構型：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N-端
- (ix) 特徵：
 - (A) 名字/關鍵字：修改部位
 - (B) 位置：34
 - (D) 其他資料：/註 = “Xaa 為高碳絲胺酸”

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：70：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr Xaa															

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明 (72)

- (A) 長度：36 個胺基酸
- (B) 類型：胺基酸
- (D) 構型：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N-端
- (ix) 特徵：
 - (A) 名字/關鍵字：修改部位
 - (B) 位置：36
 - (D) 其他資料：/註 = “Xaa 為 Ala
3-(2-萘基)-L-丙胺酸”
- (xi) 序列之描述：序列鑑別編號：73：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5				10						15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
		20						25					30		
Thr	Arg	Ser	Xaa												
		35													

(2) 序列鑑別編號：74 之資料：

- (i) 序列特徵：
 - (A) 長度：37 個胺基酸
 - (B) 類型：胺基酸
 - (D) 構型：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N-端
- (xi) 序列之描述：序列鑑別編號：74：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5				10						15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
		20						25					30		
Thr	Ala	Ser	Ala	Trp											
		35													

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

(2) 序列鑑別編號：75 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：38 個胺基酸

(B) 類型：胺基酸

(D) 構型：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N-端

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：75：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5				10					15		
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Ala	Glu	Ile	Arg	Ala										
			35												

(2) 序列鑑別編號：76 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：37 個胺基酸

(B) 類型：胺基酸

(D) 構型：鏈狀

(ii) 分子類型：蛋白質

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：N-端

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：76：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5				10					15		
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Ala	Glu	Ile	Arg											
			35												

(2) 序列鑑別編號：77 之資料：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

- (i) 序列特徵：
- (A) 長度：36 個胺基酸
 - (B) 類型：胺基酸
 - (D) 構型：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N-端
- (xi) 序列之描述：序列鑑別編號：77：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Ala	Glu	Ile												
			35												

- (2) 序列鑑別編號：78 之資料：
- (i) 序列特徵：
- (A) 長度：35 個胺基酸
 - (B) 類型：胺基酸
 - (D) 構型：鏈狀
- (ii) 分子類型：蛋白質
- (iii) 假設者：否
- (v) 片段類型：N-端
- (xi) 序列之描述：序列鑑別編號：78：

Ala	Val	Ser	Glu	His	Gln	Leu	Leu	His	Asp	Lys	Gly	Lys	Ser	Ile	Gln
1				5					10					15	
Asp	Leu	Arg	Arg	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	His
			20					25					30		
Thr	Ala	Glu													
			35												

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明 (78)

(2) 序列鑑別編號：85 之資料：

(i) 序列特徵：

(A) 長度：10 個胺基酸

(B) 類型：胺基酸

(D) 構型：螺旋狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：內部

(ix) 特徵：

(A) 名字/關鍵字：修改部位

(B) 位置：1 及 4

(D) 其他資料：/註="Xaa1 及 Xaa4
=Glu, Glu(OCH₃), His 或 Phe

(ix) 特徵：

(A) 名字/關鍵字：修改部位

(B) 位置：2

(D) 其他資料：/註="Xaa2 = Leu 或 Phe"

(ix) 特徵：

(A) 名字/關鍵字：修改部位

(B) 位置：5

(D) 其他資料：/註="Xaa5 = Lys 或 His"

(ix) 特徵：

(A) 名字/關鍵字：修改部位

(B) 位置：7 及 10

(D) 其他資料：/註="Xaa7 及 Xaa10 = Leu 或 Ile"

(ix) 特徵：

(A) 名字/關鍵字：修改部位

(B) 位置：8

(D) 其他資料：/註="Xaa8 = Ala, Arg 或 Glu"

(ix) 特徵：

(A) 名字/關鍵字：修改部位

(B) 位置：9

(D) 其他資料：/註="Xaa9 = Lys 或 Glu"

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：85：

Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (79)

(2) 序列鑑別編號：86 之資料：

(i) 序列特徵：

- (A) 長度：10 個胺基酸
- (B) 類型：胺基酸
- (D) 構型：螺旋狀

(ii) 分子類型：胜肽

(iii) 假設者：否

(v) 片段類型：內部

(ix) 特徵：

- (A) 名字/關鍵字：修改部位
- (B) 位置：1 及 4
- (D) 其他資料：/註 = “Xaa1 及 Xaa4 = Glu，Glu (OCH₃)，His 或 Phe”

(ix) 特徵：

- (A) 名字/關鍵字：修改部位
- (B) 位置：2
- (D) 其他資料：/註 = “Xaa2 = Leu 或 Phe”

(ix) 特徵：

- (A) 名字/關鍵字：修改部位
- (B) 位置：8
- (D) 其他資料：/註 = “Xaa8 = Glu，Lys 或 Lys (COCH₂PEGX)”

(xi) 序列之描述：序列鑑別編號：86：

Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Arg	Leu	Leu	Xaa	Arg	Leu
1				5					10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：合成甲狀旁腺激素及甲狀旁腺激素相關胜肽的類似物之方法)

一種合成甲狀旁腺激素(PTH)及甲狀旁腺激素相關胜肽(PTHrp)之片段縮合法，其中胺基酸殘基(22-31)形成合成兩性 α -螺旋。

英文發明摘要 (發明之名稱：SYNTHESIS OF ANALOGS OF PTH AND PTHRP)

A fragment condensation process for the synthesis of analogs of parathyroid hormone (PTH) and parathyroid hormone related peptide (PTHrP), in which amino acid residues (22-31) form a synthetic amphipathic α -helix, is provided.

公告本

六、申請專利範圍

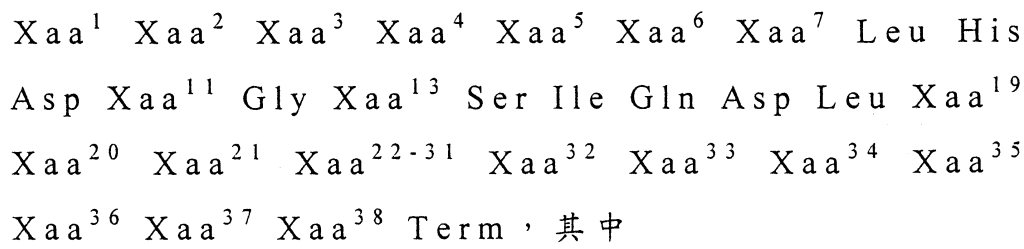
修正
91. 4. 18 補充

1. 一種甲狀旁腺激素(PTH)或甲狀旁腺激素相關胜肽(PHTrp)或其鹽之合成方法，其中選自序列鑑別編號：85，86，26，27，28，29及30之胺基酸殘基(22-31)構成兩性 α -螺旋，該方法包含：

- a) 在固體樹脂支持物上各別合成所期望多胜肽之先質胜肽片段；
- b) 除了所期望多胜肽之最終C-端先質胜肽片段以外，將所有片段自其個別樹脂支持物打斷；
- c) 將該等被打斷之先質胜肽片段與結合有C-端胜肽片段之樹脂接續縮合，以形成所期望之多胜肽產物；
- d) 移除支鏈保護基；以及
- e) 將多胜肽產物自樹脂支持物打斷，

其中至少兩個片段係經白胺酸-白胺酸鍵結偶合。

- 2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中多胜肽產物自三個先質胜肽片段：N-端片段，中間片段及C-端片段製備。
- 3. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中N-端片段具有C-端甘胺酸，中間片段具有C-端白胺酸及C-端片段具有N-端白胺酸。
- 4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中最終多胜肽產物包含具有下式之PTH或PTHrp類似物：



六、申請專利範圍

Xaa¹ 不存在或為Ala;

Xaa² 不存在或為Val;

Xaa³ 不存在或為Ser;

Xaa⁴ 不存在或為Glu或Glu(OCH₃);

Xaa⁵ 不存在或為His或Ala;

Xaa⁶ 不存在或為Gln;

Xaa⁷ 不存在或為Leu;

Xaa¹¹ 為Lys, Arg, 或Leu;

Xaa¹³ 為 Lys, Arg, Tyr, Cys, Leu,
Cys(CH₂CONH(CH₂)₂NH(生物素基)),

Lys(7-二甲胺基-2-氧基-2H-1-苯并呋喃-4-乙醯基),
或Lys(二氫桂皮醯基);

Xaa²⁰ 為Arg或Leu;

Xaa¹⁹及Xaa²¹各獨立為Lys, Ala或Arg;

Xaa²²⁻³¹選自(序列鑑別編號:26, 27, 28, 29或30);

Xaa³²為His, Pro或Lys;

Xaa³³不存在, 或者為Pro, Thr, Glu或Ala;

Xaa³⁴不存在, 或者為Pro, Arg, Met, Ala, hSer,
hSer內酯, Tyr或Leu;

Xaa³⁵不存在或者為Pro, Glu, Ser, Ala或Gly;

Xaa³⁶不存在或者為Ala, Arg或Ile;

Xaa³⁷不存在或者為Arg, Trp, 或3-(2-萘基)-L-丙胺
酸;

Xaa³⁸不存在或為Ala或hSer, 或者Xaa³⁸⁻⁴²為Thr

六、申請專利範圍

Arg Ser Ala Trp;

以及Term為OR或NR₂，其中各R獨立為H，(C₁-C₄)烷基或苯基(C₁-C₄)烷基；以及其醫藥上可接受之鹽。

5. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中PTH或PTHrp之多胜肽類似物包含下式：

Xaa¹ Val Ser Glu Ile Gln Xaa⁷ Xaa⁸ His Asn
Xaa¹¹ Gly Lys His Leu Xaa¹⁶ Ser Xaa¹⁸ Xaa¹⁹
Arg Xaa²¹ Xaa²²⁻³¹ His Asn Xaa³⁴ Term，其中：

Xaa¹為Ser或Ala；

Xaa⁷為Leu或Phe；

Xaa⁸為Leu, Met或Nle；

Xaa¹¹為Leu或Lys；

Xaa¹⁶為Asn或Ser；

Xaa¹⁸為Leu, Met, 或Nle；

Xaa¹⁹為Glu, Thr或Arg；

Xaa²¹為Val, Ser或Arg；

Xaa²²⁻³¹係選自(序列鑑別編號:26, 27, 28, 29或30)；

Xaa³⁴為Phe, hSer或Tyr；

Term為OR或NR₂，其中R為H或(C₁-C₄)烷基；

以及其醫藥上可接受之鹽。

6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中PTH或PTHrp類似物選自下列序列組成之群：

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:7)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTA-OH (序列鑑別編號:6)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLERLLERLHTA-OH (序列鑑別編號:15)
- AVSEHQLLHDRGRSIQDLRRRELLERLLERLHTA-OH (序列鑑別編號:16)
- AVSEHQLLHDRGRSIQDLRRRELLERLLKRLHTA-OH (序列鑑別編號:17)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLRKLHTA-OH (序列鑑別編號:5)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTAGR-OH (序列鑑別編號:10)
- AVSEHQLLHDLGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHAL-OH (序列鑑別編號:14)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLELLKEL-NH₂ (序列鑑別編號:11)
- AVSEIQFXHNLGKHLSSXERVELLEKLLEKLHNY-NH₂ (X=Nle, 序列鑑別編號:23)
- AVSEIQFXHNLGKHLSSXRRRELLEKLLEKLHNY-NH₂ (X=Nle, 序列鑑別編號:24)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRALAEALAEALHTA-NH₂ (序列鑑別編號:20)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:12)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRAELLEKLLEKLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:13)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRSLLSSLLSSLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:21)
- AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRAFYDKVAEKLHTA-NH₂ (序列鑑別編號:22)
- AVSEIQFLHN LGKHLSSLRR RELLEKLLEK LHNY-NH₂ (序列鑑別編號:35)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLKL KELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:38)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLERLLER LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:39)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLERLLER LHTAP-OH (序列鑑別編號:40)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLERLLER LHTAGR-OH (序列鑑別編號:41)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTY-NH₂ (序列鑑別編號:43)
- AVSEHQLLHD KGYSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:44)
- AVSEHQLLHD KGCSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:45)
- AVSEHQLLHD KGXSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:46)
(X = Cys(CH₂CONH(CH₂)₂NH(生物素基)))

六、申請專利範圍

- AVSEHQLLHD KGXSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:47)
(X = Lys(7-二甲胺基-2-氧基-2H-1-茚并呋喃-4-乙酰基))
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAG-OH (序列鑑別編號:48)
- AVSX₁HQLLHX₂ KGKSIQX₂LRR RX₁LLX₁KLLX₁K LHA-OH (序列鑑別編號:49)
(X₁ = Glu(OCH₃); X₂ = Asp(OCH₃))
- AVSX₁HQLLHX₂ KGKSIQX₂LRR RX₁LLX₁KLLX₁K LHA-OCH₃ (序列鑑別編號:50)
(X₁ = Glu(OCH₃); X₂ = Asp(OCH₃))
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAP-OH (序列鑑別編號:52)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTP-OH (序列鑑別編號:53)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTP-NH₂ (序列鑑別編號:54)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHP-NH₂ (序列鑑別編號:55)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LP-NH₂ (序列鑑別編號:56)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTRSAW-OH (序列鑑別編號:57)
- AVSEHQLLHD RGRSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAGRRTSAW-OH (序列鑑別編號:58)
- AVSEHQLLHD RGRSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAGRRTSAW-NH₂ (序列鑑別編號:59)
- AVSEHQLLHD RGXSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAGRRTSAW-OH (序列鑑別編號:60)
X=Lys(二氫桂皮酰基))
- AVSEIQFXHN LGKHLSSXTR SAWLRKKLQD VHNY-NH₂ (序列鑑別編號:61)
(X=去甲白胺酸)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTMA-NH₂ (序列鑑別編號:62)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RFFLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:64)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:65)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:66)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:67)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:68)
- AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTRSAW-NH₂ (序列鑑別編號:72)

六、申請專利範圍

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTRSAX-OH (序列鑑別編號:73)
(X = NaI(2) = 3-(2-萘基)-L-丙胺酸)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTASAW-OH (序列鑑別編號:74)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAEIRA-OH (序列鑑別編號:75)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAEIR-OH (序列鑑別編號:76)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAEI-OH (序列鑑別編號:77)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTAE-OH (序列鑑別編號:78)

SEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:80)

LLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:81)

LHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTA-NH₂ (序列鑑別編號:82)

SEHQLLHD RGRSIQDLRR RELLERLLER LHAGRRTSAW-OH (序列鑑別編號:83)

LLHD RGRSIQDLRR RELLERLLER LHAGRRTSAW-OH (序列鑑別編號:84)

AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTX (X=hSerlac, (序列鑑別編號:9)

AVSEIQFX₁HN KGKHLSSX₁ER VEWLRRKKLQD VHNX₂ (序列鑑別編號:79)

(X₁ = L-去甲白胺酸 ; X₂ = 高碳絲胺酸內酯)

AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTX-NH₂ (X=hSer, 序列鑑別編號:8)

AVSEIQFLHN LGKHLSSLRR RELLEKLLEK LHNX-NH₂ (序列鑑別編號:36)
(X = 高碳絲胺酸)

AVSEIQFLHN KGKHLSSLRR RELLEKLLEK LHNX-NH₂ (序列鑑別編號:37)
(X = 高碳絲胺酸)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLERLLER LHTAGRXX-NH₂ (序列鑑別編號:42)
(X = 高碳絲胺酸)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTX-NHCH₂CH₃ (序列鑑別編號:69)
(X = 高碳絲胺酸)

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTX-NHCH₂CH₂C₆H₅ (序列鑑別編號:70) (X = 高碳絲胺酸) , 以及

AVSEHQLLHD KGKSIQDLRR RELLEKLLEK LHTX-OH (序列鑑別編號:51)
(X = 高碳絲胺酸) .

六、申請專利範圍

7. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中PTH或PTHrp之類似物為具有序列鑑別編號:7之多胜肽，
AVSEHQLLDHDKGKSIQDLRRRELLEKLLEKLHTA-NH₂。
8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該第一片段包含AVSEHQLLDHDKG，該第二片段包含KSIQDLRRREL，以及第三片段包含LEKLLEKLHTA。
9. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中該第三片段由LEKL，LEKL與HTA縮合而形成。
10. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該第一片段包含AVSEHQLLDHDKG，該第二片段包含KSIQDLRRRE，以及第三片段包含LLEKLLEKLHTA。
11. 根據申請專利範圍第10項之方法，其中該第三片段由LLEK，LLEK與LHTA縮合而形成。